Cancer du sein

Q 153

Épidémiologie

- **GENERALITE**
  - **1ier K féminin Q, 1iere cause de mortalité et de morbidité chez la femme**
  - **Incidence : 77/100 000** femmes/an en France, 1 femme sur 11 entre 0 et 74 ans
  - 22 000 nv K par an Q => **Mortalité :** 8000 femmes/an Q => soit environ une femme sur 3 décède de son K. Délai > 3 ans Q
- **FDR = HYPEROESTROGENIE RELATIVE**
  - **1 : Sexe F**
  - **2 : Age > 40 ans**
  - **3 : ATCD familiaux ou perso Q de K sein** surtout si avant ménopause**,** parents 1e degré Q+++ (RR x3), K bilat
    - ☑ gène BCRA1 Q sur le chromosome 17
    - ☑ gène BCRA2 Q sur le chromosome 13
  - **4 : ATCD de K épidémiologiquement lié :** endomètre, ovaire, colon (… dans le cadre du Lynch II, aussi)
  - **5 : Nulliparité Q ou primipare tardive Q, absence d'allaitement Q**
  - **6 : Puberté précoce Q et ménopause tardive Q, insuffisance lutéale, Sd prémenstruel, obésité, ht niv socioculturel**
  - **7 : ATCD mastopathie fibrokystique Q** avec hyperplasie épithéliale surtout si atypies cellulaires associées
  - **8 : Irradiation** (Radioscopie multiple chez d'ancien tuberculeux Q)
  - **9 : Ttt hormonaux (CO/THS) (**risque augmenté mais faiblement ne justifiant pas arrêt, non reconnu comme fdr ds Q**)**

Anatomie pathologique

- **ADK :** Les + fréq (80 %), développés à partir de l'épithélium des cx galactophores ou des lobules terminaux. Il existe ≠ stades :
  - ☑ **Carcinome in situ** Q(intra-canalaire) = non infiltrant
    - 3 à 4 % des cancers du seins
    - Soit canalaire (3%), soit lobulaire(0,5%)
    - Excellent pronostic car pas de franchissement de la membrane basale
  - ☑ **Carcinome invasifs**
    - **Carcinomes canalaires infiltrants** communs sont les + fréquents (80%), +tot ***quadrant supéroext***
      - **Grade histopronostic *(d° de différenciation, anisonucléose,'activité mitotique)* de Scarff Bloom Richarson :**
        - ⇨ **GHPI**=bon pronostic
        - ⇨ **GHPII**=intermédiaire
        - ⇨ **GHPIII**=très mauvais
    - **Carcinome canalaire infiltrant avec composante intracanalaire prédominante** (4 %)
    - **Carcinome lobulaire infiltrant** (10 %), volontiers bilatéraux et multifocaux
    - **Formes particulières (**de bon pronostic**)**
      - ⇨ Carcinome mucineux ou colloïde (1 %) de la femme âgée
      - ⇨ Carcinome médullaire
      - ⇨ Carcinome tubuleux
      - ⇨ Carcinome adénoïde kystique ou cylindrome
  - ☑ **Cancers inflammatoires**
    - Ils sont liés à des emboles lymphatiques disséminés avec invasions multiples atteignant le derme profond. Ils présentent un haut risque métastatique.
  - ☑ **Maladie de Paget du mamelon** (2 %) →
    - Correspond à une extériorisation au niveau du mamelon d'un carcinome canalaire ss-jacent Qsoit in situ, soit parfois infiltrant.
    - Clinique : Erosion ou une lésion eczématiforme unilat du mamelon et correspond à une infiltration des couches épidermiques par les cellules carcinomateuses.



- **AUTRES TUMEURS MALIGNES DU SEIN**
  - **Sarcomes primitifs du sein** (soit stromaux, soit angiosarcome)
  - **LMNH du sein ; Méta mammaires :** Rare ; primitf variable : mélanome, ou cancers pulmonaire, digestif, uro-génital.

Dépistage

- **CLINIQUE**
  - **Autopalpation des seins (**ts les mois, après les règles Q**)**
  - **Examen par le médecin traitant des seins et des creux axillaire (1/an)** Q
- **DEPISTAGE DE MASSE (MAMMOGRAPHIE) : NATIONAL DEPUIS 2001**
  - Peut réduire chez les > 50 ans la mortalité par cancer du sein de 30 %
  - **Mammographie Q tous les 2 ans Q** qui peut découvrir des images suspectes de 5 mm (+ sensible que la clinique) pr toutes les femmes de **50 à 74 ans.**
  - Le dépistage de masse comporte 2 clichés par sein avec double lecture
- **DEPISTAGE INDIVIDUEL**
  - Dépistage individuel commence 5 ans avant le premier cas de cancer familial et sa fréquence dépend de l'" intensité " du risque (tous les 12/18 mois). (jamais moins de 1 an d'écart ds le cadre du dépistage même si fdr : RMO)

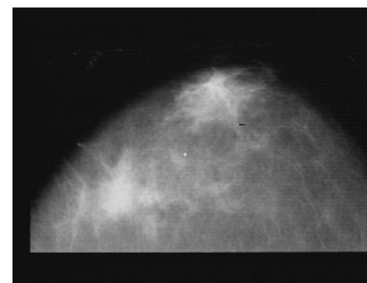
Diagnostic

- **TERRAIN :** Femme agé entre 45 et 70 ans (60 % des K) => age moyen 60 ans [Q]
- **MODE DE DECOUVERTE**
  - Tuméfaction perçue par autopalpation le + svt
  - Anomalie du mammelon : écoulement unilat unigalactophorique spontané séreux ou sanglant; rétraction unilat du mamelon
  - Ds le cadre d'un dépistage clinique ou radiologique
- **CLINIQUE**
  - Examen bilat, comparatif, en décubitus et orthostatisme, bras ballants puis au-dessus de la tête + inspection à jour frisant
  - La tumeur est typiquement **dure, non douloureuse et mal limitée**, svt découverte fortuite par la malade
  - Une adhérence aux plans superficiels, dépression / rétraction cutanée[Q] : **signe du capiton**
  - Une adhérence aux plans profonds : **manœuvre de Tillaux** (adduction contrariée)
  - Un **écoulement** sérosanguin spontanée ou provoquée
  - Des signes inflammatoires : "poussées évolutives"
    - ➪ **PEV 0**: Tumeur jugée non évolutive
    - ➪ **PEV 1**: Doublement rapide du volume de la tumeur en moins de 6 mois[Q]
    - ➪ **PEV 2**: Signes inflammatoires localisés en regard de la tumeur[Q]
    - ➪ **PEV 3** : Mastite carcinomateuse (mvis pronostic, CI à chir immédiate) signes infl sur >= 2/3 du sein **= T4d**
  - ☑ **Adénopathies axillaires et sus-claviculaires** (dures indolores, non infl.)
  - ☑ **Métastases** : examens clinique et gynécologique complets :poumon, os, foie, peau, cerveau.
  - ☑ **Schéma daté** et **signé + diamètre de la tumeur + quadrant : + svt supéro-externe**
  - Au cours de cet examen clinique, un examen général gynécologique complet doit être réalisé.
- **EXAMENS COMPLEMENTAIRES**
  - **Mammographie => examen indispensable, lecture difficile chez femme jeune (seins denses, masque tumeur)**
    Bilatérale avec 3 clichés par sein : Face, profil et oblique axillaire

Des signes en faveur d'une tumeur maligne	Des signes en faveur d'une T.bénigne
☑ Opacité dense et **hétérogène**[Q]	☑ Image **homogène**
☑ A contours irréguliers[Q] mal limités (image nodulaire possible)	☑ Bien limitée
☑ Prolongement **spiculée / stellaire**	☑ Calcifications en coquilles d'oeuf
☑ Microcalcificat° irrégulières en « écaille » groupées[Q] / désordonnées	
☑ **Epaississement** cutané en regard[Q] ou **rétraction**	
☑ Signe de la « **tente** » : attraction en profondeur	
☑ Taille inferieure à la masse palpée[Q] due à la présence d'un œdème péri-tumoral (halo clair d'oedème péritumoral[Q])	



Mammographie
1 Microcalcifications suspectes
2 Tumeur bi-focale : lésion rétro-aréolaire et une lésion + profonde => opacités à contours irréguliers,nettement séparées



  - **Echo :** en complément de la mammographie, utile pour le diagnostic différentiel de kyste surtt sur sein très dense.En faveur d'un K, image hétérogène avec atténuation posterieure des échos[D]. Microcalcification non visualisé sur echo.
  - ± **IRM mammaire**
  - **Galactographie** si écoulement mammaire
  - **Marqueurs tumoraux** aucun marqueur n'a d'intérêt diagnostique actuellement.
  - **Cytologie par ponction[Q] à l'aiguille fine de la masse sous contrôle échographique.** (A faire que si nodule)
    - La cytologie n'a de valeur que si elle est parfaitement réalisée et si + ; Sa VPP est de **99%**, sa spécicifité à 95 %
  - **Le seul examen qui affirme ou confirme le diagnostic est un examen anatomopathologique**[Q] soit par microbiopsies soit au cours de l'exérèse chirurgicale de la tumeur
    - Forage biopsique (*tru-cut*) sur une tumeur palpable
    - **Microbiopsie sous stérotaxie = drill biopsie**
    - Ex extempo sur biopsie-exérèse chir (guidée / repère mis en place par radio-guidage sur foyer de microcalcification)
  - **Permet d'affirmer le diagnostic de donner le GHP de SBR, de rechercher des R.hormonaux (E2 et P)**
- **BILAN D'EXTENSION**[D]
  - **Locorégional : Palpation (taille, adp), PEV, + Mammo + Echo**
  - **Métastases osseuses : Bilan phosphocalcique, scintigraphie osseuse[Q], Rx centré sur zone dl SYSTEMATIQUE**
  - **Métastases hépatiques : TBH** : gamma GT, Pal, transaminases, bilirubine et **échoG hptq** [Q]
  - **Métastases pulmonaires : Rx pulmonaire** (F+P) TDM thoracique si anomalies
  - **Métastases cérébrales :** Examen neurologique complet, **TDM si signes d'appel.**
  - **Métastases ovariennes** (échographie pelvienne pour le cancer lobulaire)

- **DOSAGES DU CA 15-3 ET DE L'ACE**[Q]**=** dosages de référence = **Suivie évolutif**
- **BILAN DU TERRAIN ET BILAN PRE TTTIQ**
  - **Cs cardio, ETT, scinti. myocardique** (=>anthracyclines ds le ttt)
- **CLASSIFICATION TNM**

Tis in situ, non invasif T0 non palpable, invasif T1 < 2 cm dans son plus grand axe[D] T2 2[Q]-5 cm T3 > 5 cm	Qq soit taille : T4a si extension à la paroi thoracique T4b si extension à la peau T4c si paroi thoracique + peau T4d si tumeur inflammatoire sur + des 2/3 du sein (PEV3)
N1 ggl axillaire homolat mobile [Q] N1a : présumées non atteintes N1**b** : présumées atteintes sur le plan clinique[D] N2[Q +] ganglion axillaire métastasé homolat fixé N3 ggl mammaire interne homolat	Mo [Q] pas de métastase M1 si méta + (adp sus-claviculaires incluses)

NB : K du quadrant interne ou ventral diffuse vers la chaine mammaire interne (2ième au 5ième espace intercostal)

Pronostic et évolution

- **TAUX DE SURVIE GLOBALE des K du sein non métastatiques d'emblée de l'ordre de 50 % A 10 ANS.**
- **FACTEURS DE MAUVAIS PRONOSTIC :**
  - **1 : Age** < 35 ans
  - **2 : Grossesse** : Forme svt peu différenciées **(**SBR 3, récepteurs hormonaux négatifs), adp +++, retard diagnostique
  - **3 : Taille > 3 cm**[Q+]
  - **4 : Adp axillaire fixée et envahie**[Q+] marqueur pronostic le + important[Q++], rupture capsule ganglionnaire[D]
  - **5 : Grade SBR élevé, GHP III (**grade histopronostic)[QD], caractère invasif [D]
  - **6 : % phase S** (cytométrie de flux)
  - **7 : Absence de RH**[Q+ D]
  - **8 : Embols tumoraux vasculaires**[D]
  - **8b : Taux de cathepsine D**
  - **9 : Nbre de localisations métastatiques**
  - **10 : Marqueurs de prolifération, anomalies géniques** (gène p53, her-neu, erb-2, c-myc….)
  - **11 : Sexe masculin :** grave avec extension lymphatique précoce, rare

Principes du traitement

- **MOYENS THERAPEUTIQUE**
  - **Chirurgie mammaire**
    - **Tumorectomie + examen histologique extemporané**
    - Si histo confirme bien un K du sein + **: curage axillaire** (ds 20 %[Q++] des T1No on retrouve una atteinte histo des Adp)
    - **Si T < 25 mm :** la tumorectomie est suffisante
    - **Si T > 30 mm:** une mastectomie est réalisée
    - **Entre 25 et 30 mm :** fonction du volume du sein et de la situation de la tumeur par rapport au mamelon
    - **Chirurgie est CI en cas de PEV 3** [Q] **ou si nodules de perméation**[Q] **=> chimio première.**
  - **Radiothérapie postopératoire**
    - **Elle est systématique quelque soit le N. Elle diminue le risque de recidive pariétothoracique** [Q]**.**
    - **50 Gy en 5 semaine.** Surdosage de 20 Gy sur le lit tumoral.
    - **Champs**[D] **:** Totalité de la glande mammaire (ttt conservateur) et /ou de paroi thoracique (mammectomie) ainsi que les aires ganglionnaires (sus claviculaire + ch mammaire interne si quadrant interne, axillaire à priori abandonné ; sous-clav ?).
  - **Chimiothérapie**
    - **Protocole FEC, FAC, CMF, … (5 FU, anthracycline, cyclophosphamide, Vincristine, Methotrexate)**
    - **Indication**
      - Chimiothérapie néoadjuvante : Avt tt ttt locoR dans les formes évoluées (surtt si un ttt conservateur est recherché) ou en poussée inflammatoire. Elle doit contenir une anthracycline => 4 à 6 cures de FAC, CMF
      - Chimiotherapie adjuvante : Son efficacité sur la diminution des métastases n'a été démontrée que chez les femmes ayant des facteurs de pronostic défavorable.quelquesoit leur statut ménopausique (avant que si non ménopausée)[Q]
      - Formes métastatiques permettant d'améliorer la survie (médiane légèrement inférieure à 2 ans)
  - **Hormonotherapie par antioestrogènes** [Q] **TAMOXIFENE Novaldex®**
    - De façon isolée chez les patientes ménopausées ou associés chez les non ménopausées à une castration chimique le + svt (analogues de la LH-RH) car le Tamoxifene est un inhibiteur compétif au niveau des récepteurs aux oestrogènes**.**
    - **Si RH** + => 80 % de réponse[Q+] = **hormonosensibilité**[Q] **; si RH -** => < 10 % de réponse
    - **Effet bénéfique du ttt :** Allonge la survie[D], retarde l'apparition de métastase, Amélioration du confort de vie, augmente le taux de survie[D]

- **INDICATION THERAPEUTIQUE**
  - **Tumeurs limitées = T1, T2, No, N1, PEVo, Mo = Chir + RT**
    - **Tx < 25 mm =** Tumorectomie[Q] + curage axillaire[Q] + Radiothérapie 50 Gy adjuvante[Q]
    - **25 < Tx < 30 mm =** Tumorectomie complété par une mastectomie (Pectoral conservé) avec curage + radiothérapie axillaire (ne se fait plus)
    - **Tx > 30 mm =** De + en + traité comme une tumeur évolué
    - **Si N+ ou si facteur de mauvais pronostic :** chimiotherapie adjuvante avec association à une hormonothérapie[Q] si ménopausée. L'hormonothérapie sera associée chez la femme non ménopausée qu'en cas de marqueur pronostique très défavorable et qu'après castration chimique.
  - **Tumeurs évoluées = T3, T4, N2, N3, PeV2, PeV3, M0 = CT + Chir + RT + HT**
    - **Chimiothérapie néoadjuvante** (contenant de l'anthracycline)
    - **Ttt locorégional**
      - Chirurgie : tumorectomie (si régréssion à < 3 cm), le + svt mastecomie ± radicale (sein + gd pectoral)
      - Curage axillaire
      - Irradiation post op 50 Gy en 5 sem
    - **Puis Hormonothérapie ± chimiothérapie adjuvante**
  - **En cas de métastases M1**
    - **On associe au traitement locorégional, une chimiothérapie néoadjuvante puis adjuvante et une hormonothérapie.**
    - Le traitement local des métastases sera fonction de leur siège (radiothérapie, chirurgie de stabilisation d'une fracture…).
- **SURVEILLANCE A VIE ++++**[D]
  - **Clinique :** ts les 4 mois pdt 2 ans, ts 6 mois pdt 3 ans puis ts les ans (si mvs f.pronostic) ou ts les 6 mois pdt 2 ans puis annuel en l'absence de F de mvs pronostic
  - **Autopalpation ts les mois**
  - **Mammographie annuelle, CA 15-3 au moins annuel** (discutable)
  - On peut citer également que la NFS, VS, transaminases, phosphatases, radiographie pulmonaire, échographie abdominale et scintigraphie osseuse sont également systématique pr certains auteurs (ton correcteur peut-être ?)
  - **Surveillance des ttt :** hormonothérapie +++
  - **NB : ATCD de K du sein contre-indique toute contraception hormonale** (oestroprogestatif et progestatif seul)
  - **Mesure de dépistage des femmes de la famille en cas de K familial**[D]

Diagnostic différentiel

- **MASTOPATHIE BENIGNE DIFFUSES**
  - **Mie fibrokystique = mastose**
    - Pathologie la + fréquente, atteinte bilatérale s'accentuant avec l'arge, presque toute les femmes
    - Physiopath : Déséquilibre oestroprogestatif au dépend de la progestérone avec l'âge (H.antiproliférante)
    - 3 composantes : **kystique** (segment de canaux galactophorique dilaté)**, hyperplasie de cellules épithéliales** avec possible association à un certain degré de dysplasie = état précancéreux), **fibrose**
    - **Mastodynies cycliques :** 10-12 j avt les règles et disparaissent en 2ième partie de cycles à type d'impression de montée laiteuse, le + svt prédomine sur le versant externe
    - **Seins multi ou micronodulaires avec kystes** rond, sensible, rénitent, bien limitée ds le quadrant superoexterne
    - **Placard de mastose** : Zones indurées mal limitées cycliques : TC fibreux et oedemateux.
    - **Mammographie** : en général nécessaire pr éliminer un K, Echo n'est pas indispensable mais visualise bien les kystes.
    - **Cytoponction des kystes palpables :** Si liquide sanglant suspecter un néo.
    - **TTT : progestatifs du 15 au 25ième** (récente) **ou du 5 au 25ième jr du cycle** (ancienne et récidivante)
  - **Ectasie galactophorique**
    - Femme entre 25 et 50 ans, Dilatation diffuse des canaux galactophoriques
    - Ecoulement multigalactophorique ou multipore uni ou bilat spontanée séreux ou lactescent. Rarement hémorragique.
    - Réaliser une galactographie, Mammo normale => Pas de ttt après avoir éliminé une tumeur
- **MASTOPATHIE BENIGNE LOCALISEE**
  - **Adénofibrome**
    - TB[Q] aus dépends du TC surtt chez la jeune femme entre **15 et 25 ans**[Q]
    - Tumeur dure fibreuse ronde ou ovale qui roule sous la peau indolore non modifiée par le cycle de 2-3 cm, le + svt unique
    - Le **diagnostic reste clinique**, mais **après 25 ans** pr éliminer un cancer on fait la **mammoG** (opacité arrondie bien limitée dt le gd axe est parallèle à la peau), **écho** (bien limité), **cytoponction**[Q] (masse dure, cytologie pauvre).
    - **Ttt** : Non hormonosensible, résection chirurgicale si génant par leur volume ou psychologiquement mal supportés à réaliser après 25 ans (risque d'apparition d'autres adénofibrome avant). Pas de CI à la CO.
  - **Papillome intra galactophorique**
    - Prolifération de l'épithélium centré sur un axe conjonctif se developpant ds la lumière des canaux galactophoriques.
    - Ecoulement séreux ou sanglant uniporen unilatéral et spontané ou provoqué par une pression aréolaire
    - Mammographie indispensable pr éliminer un néo.
    - Galactopgraphie : amputation d'une branche ou cupule
    - Ttt : exerese du canal galactophorique après l'avoir repéré en périop par du bleu de Méthylène
    - Ce n'est pas un FDR de cancer du sein.

Source : Fiche RDP, RDP 98-99, Poly Fac, MediFac, QCM Intest 2000, 6 Dosssiers de les annales +++, Dossier Estem